ISSN: 2148-9815

Kök Hücre E-Bülteni

Yaşam Bankası FamiCord Group destekleriyle...

www.kokhucrebulteni.com
info@kokhucrebulteni.com

Sayı: 28
Kasım-Aralık 2018

Editör'den

Alp Can

Nobel Ödüllerinden Kök Hücre Kaynaklı Gametlere...

KHB'nin **28. sayı**sıyla hepinize tekrar merhaba. Bu sayımızda da kök hücre dünyasındaki güncel gelişmelere yer verdik ve dopdolu bir sayı hazırladık.

Bildiğiniz üzere her yılın Ekim ayı Nobel Tıp ve Fizyoloji ödüllerinin duyurulduğu ay oluyor. Bu yıl Nobel Tıp Ödülü, kanser tedavisinde yepyeni bir yaklaşım geliştiren Amerikalı **James P. Allison** ve Japon **Tasuku Honjo** arasında paylaştırıldı. İkili, bağışıklık sistemi üzerinde fren olarak işlev gören proteinleri işlevsiz bırakarak kanser tedavisinde önemli başarılar elde etti. James P. Allison bağışıklık sistemi üzerinde fren işlevi gören bilinen bir proteini incelerek işe başladı. Bu freni boşa almanın yaratacağı potansiyeli fark eden Allison, bağışıklık hücrelerini tümöre saldırmaları için özgür bıraktı. Böylece hastalarının tedavisinde yepyeni bir kavramın geliştirilmesine ön ayak oldu. Buna koşut olarak Tasuku Honjo bağışıklık hücreleri üzerinde bir protein keşfetti. Bu proteinin işlevini büyük bir hassasiyetle inceleyen Honjo, bunun aynı zamanda bir fren olarak çalıştığını, ancak çok farklı bir eylem mekanizmasına sahip olduğunu keşfetti. Buluşuna dayandırılan tedavilerin kanser ile mücadelede son derece yararlı olduğu ortaya çıktı.

Bu sayıya ilk olarak **Betül Tire** tarafından kaleme alınan kanser hücrelerinde ölüm sinyalinin bulunduğu kısa bir haberle başlamak istedik. Ardından **Prof.Dr. Çiler Çelik Özenci** Science'da yeni yayınlanan çalışmalarıyla Dr. Mitinoru ve ark'nın önemli başarısını **KHB** okurları için özetledi. Çalışmalarını İngiltere'de sürdüren **Doç.Dr. Burak Derkuş** Neandertal insanı daha iyi anlamak ve beyin evrimine ışık tutacak organoid çalışmalarını **KHB** okurları için derledi. Ardından **Doç.Dr. Sinan Özkavukcu** erkek kısırlığında önde gelen azoospermi olguları için kök hücre seçeneklerini konu alan güncel bir derleme kaleme aldı. Geçen sayımızda yer verdiğimiz GVHH'nın bu kez kronik formunu **Prof.Dr. Nahide Konuk** KHB okurları için özetledi. **Buse Türkdoğan** spermin olgunlaşmasında epididisin epigenetik katkısını konu alan iki çalışmayı derledi.

Tüm sayılarımızda olduğu gibi son olarak **Kongre, Sempozyum ve Kurs** duyuruları ve **Ayın Fotoğrafı** yer alıyor.

29. sayıda buluşuncaya kadar hoşça kalın...

Haberler

Betül Tire

Kanser Hücrelerini Aç Bırakarak Ölüm Yolunu Buldular!

Kanser hücrelerini biyolojik olarak sağlıklı hücrelerden ayıran metabolik aktiviteler büyük oranda bilinmekte. Kanser hücrelerine özgü metabolik yolaklar yeni tanı tekniklerini geliştirmek ve olası tedaviler keşfetmek için kimya, radyokimya ve moleküler görüntüleme yöntemlerinden yararlanmayı gerektiriyor. Glutamin; hücrede sinyalleşme, biyosentez ve oksidatif hasara karşı koruma gibi birçok hücre işlevinde görev alan önemli aminoasit. Kanser hücreleri sağlıklı hücrelere oranla daha hızlı bölündüğü için daha fazla miktarda glutamin gereksinimi bulunmakta. Glutaminin kanser hücrelerine iletimi hücre zarı üzerindeki birincil taşıyıcı olan ACST2 proteini tarafından yapılmakta; dolayısıyla yüksek miktarda ACST2 varlığı, kanser hücrelerinin varlığıyla ilişkilendirilmekte. Vanderbilt Üniversitesi'ndeki **Dr. ML. Shulte ve ark**. tarafından yapılan ve **Nature Medicine** dergisinin Şubat sayısında yayınlanan çalışmada, tümörün beslenmesinde ve büyümesinde önemli olan, glutamin alımını engelleyen yüksek güçlü, küçük moleküllü bileşik olan V-9302'yi keşfettiler [Schulte ve ark. Nature Medicine 24: 194-202, 2018]. Keşfedilen yeni bileşik, daha önce keşfedilen glutamini Devamı 5. sayfada

Pluripotent Hücreler

Çiler Çelik Özenci

İnsanda Uyarılmış Pluripotent Kök Hücrelerden in vitro Ortamda İnsan Oogonyumu Üretildi…

Where Do We Go Now? Sweet Child O'mine!

İnsan gametlerinin in vitro üretimi üreme tıbbını farklı bir eksene yönlendirebilir. Neye dönüştüreceğinin biyolojik ve kısmen sosyal boyutlarını ele aldığım bu yazıyı kaleme alma nedenim, Eylül 2018'te Kyoto Üniversitesi uPK Hücre Araştırması ve Uygulaması Merkezinden **Dr. Saitou Mitinori** grubunun insan kan hücrelerinden oluşturulan uyarılmış pluripotent kök hücrelerden (UPK) yapay fare ovaryumu destekli in vitro ortamda insan oogonyumları elde ettiklerini **Science** Dergisi'ndeki yayınla dünyaya duyurmaları oldu [Yamashiro ve ark. Science 362, 356-360, 2018]. Bu çalışmanın sonuçları üreme biyolojisi alanını uzun-soluklu bir hedefe doğru götürüyor; "Laboratuvar ortamında insan yumurtası ve spermini yeniden oluşturmak".

Makalenin sonuç cümlesini yazarların diliyle aynen aktarmak isterim: "*İnsan primordiyal germ hücresine benzer hücrelerin (iPGHBH) farenin embriyonik ovaryumundaki somatik hücreleriyle zenogenik yapılandırılmış uzun dönem (yaklaşık 4 ay süreyle) in vitro kültürlerde, aşamalı olarak oogonya benzeri hücrelere farklandığını gösterdi. Bu oogonyumlar; genom boyunca demetilasyon, imprintlerin silinmesi ve insan pluripotent kök hücrelerinin (iPKH) DNA metilasyon özelliklerinin uzaklaştırılması da dahil olmak üzere yeniden programlanmanın birçok özelliğini gösterdi ve mayoz bölünmede rekombinasyon sürecine geçebilecek öncü hücre durumuna ulaştı.*" Araştırmacılar epigenetik değişikliklere ek olarak, kısmen de olsa, oluşturulan oogonyumlarda inaktif-X kromozomunun kademeli olarak demetile olduğunu ve yeniden aktive olduğunu gösterdi. İnsan kan hücrelerini UPK hücrelerine dönüştürerek primordiyal germ hücresine benzer hücrelere farklandırıp oogonyum elde edilmesine gidilirken pluripotensi belirteçlerindeki tipik hücresel değişimler, epigenetik düzenlemeler, X kromozomu aktivasyonu ve mayoz bölünmeye hazır hâle gelen bir öncül yumurta hücresi oluşturulmasını ortaya koyan bu çalışma yazarlarının şu sonuca ulaşmasını sağladı: "*Bu bulgular insan pluripotent kök hücrelerinin germ hücre hattını oluşturma potansiyelini ortaya koymakta ve insan in vitro gametogenez sürecine kritik bir adım sağlamakta*".

Süreç Nasıl Gerçekleşti?

Daha önceleri, farede pluripotent kök hücrelerden işlevsel yumurta elde edilmiş ve fare spermi ile başarılı biçimde döllenmişti. Bu bulgular araştırmacıları benzer durumun insanlarda da yapılabileceği konusunda cesaretlendirdi, ancak günümüze kadar bunu henüz kimse başaramamıştı. Bu çalışmada, Petri kabındaki fare ovaryum hücreleri, uPK hücrelerine kimyasal sinyaller göndermek amacıyla kullanıldı. Bu sinyaller henüz bilinmiyor. Yapay olarak oluşturulan bu ovaryum benzeri niş sadece iPKH'lerden iPGHBH'ler oluşmasını sağlamadı - bu basamak daha önce gerçekleştirilebilmişti – aynı zamanda bu çevreyle araştırmacılar iPGHBH'leri oosite-özgü özellikleri yansıtan basamaklardan geçirmeyi de başardılar. Çalışma temel olarak şu basamaklardan oluşmakta; (i) İnsan kan hücreleri, kanıtlanmış yöntemler kullanılarak iPKH dönüştürüldü; (ii) embriyonik hücreler kullanılarak yapay fare ovaryumuna benzer bir niş oluşturuldu; (iii) kök hücreler bu ortamda birkaç ay inkübe edildi ve insan yumurtasına özgü özellikler kazandılar. Farede daha önceleri dördüncü basamak yani "işlevsel yumurta üretimi" başarılmıştı ve elde edilen yumurtalar fare spermiyle döllendirildiğinde yavrular elde edilmişti. Saitou ve grubunun hedefi benzer bir yol izleyerek insan yumurta kök hücresinin üretilmesinin ardından "**kök hücrelerden döllenebilir potansiyelde bir insan yumurta hücresi oluşturma basamaklarını tamamlamak ve benzer deneyleri insan spermi için de kurgulamaktı**."

Üreme Tıbbı ve Kök Hücre Alanındaki Uzmanların Araştırma Hakkındaki Görüşleri

Çalışma **Science** dergisinde basılır basılmaz Eylül ayında, konuyla ilgili etkili araştırmalar yürüten laboratuvarların grup liderlerininin görüşleri soruldu.

Prof. Robin Lovell-Badge (Francis Crick Enstitüsü) "*Yamashiro ve ark'nın makalesi Dr. M. Saitou'nun labaratuvarından üretilmiş dikkatli ve değerli bir eser. iPKH'lerden in vitro ortamda işlevsel yumurta üretmenin çok iyi sebepleri var; yumurta gelişiminin aydınlatılması, mayoz bölünmede sıklıkla görülen kromozom ayrılma hatalarının anlaşılması, çocukluk çağı kanser tedavisi sonucunda germ hücrelerini yitirmiş infertil hastaların kendi genetik çocuklarına sahip olabilmesi ve genetik hastalıkların düzeltilmesi için genom düzenleme uygulamalarının yapılabilmesi. Bulgular diğer araştırmacılar tarafından bildirilen çalışmalardan çok daha iyi ve cesaret verici olma-*

sına rağmen, özellikle epigenetik programlama ve X-kromozomu yeniden aktivasyonundaki eksiklikler açısından üretilen oogonyumlar "normal" olarak henüz nitelendirilemez. Bu bağlamda, fare granüloza hücrelerinin insan germ hücre gelişimini tam olarak desteklemediğini bilmek veya kültür sistemindeki sorunları anlamak çok ilginç olacaktır. Böyle uzun süreli kültürler üzerine kurulu deneyler daima zorlayıcı olmuştur".

Prof. Evelyn Telfer (Edinburg Üniversitesi Biyolojik Bilimler Fakültesi)
"Bu çalışma UPK'lerden insan dişi germ hücresi üretilmesi hakkında yapılmış detaylı bir çalışmanın küçük ancak dikkate değer ilerlemelerini ortaya koymaktadır. Henüz işlevsel yumurtalardan söz edemiyoruz ve oogonyumların olgun oosite farklanabilecekleri ileri aşamalar için gerekli in vitro koşullar hâlâ açık değil. Buna karşın, fare somatik hücrelerinin insan yumurtası gelişimine etkileri olduğunu bilmek klinik uygulamalar açısından ilginç bir teknik gelişme. Yine de önümüzde hâlâ uzun bir yol olduğunu düşünüyorum".

Prof. Azim Surani (Cambridge Üniversitesi Gurdon Enstitüsü)
"Bu çalışma, anne karnında embriyonik 2.5 ile 7. haftalar süresinde oluşan primordiyal germ hücrelerinin gelişimini in vitro gerçekleştirmek için cesaret verici bir adım. Süreç mayoz bölünmeye hazırlanan bir oogonyuma kadar ilerlemiş olsa da henüz yeterli değil. Çalışmada yaklaşık 120 gün süren in vitro kültür süreci, uterusta normalde yaklaşık 40 gün ve bu çalışmada da insan hücrelerinin sadece %1-2'si sağ kalarak bir sonraki aşamaya geçebilmiş. Hâlâ ileri çalışmalara ihtiyacımız var".

Bitirirken… "Is There Life on Mars?"

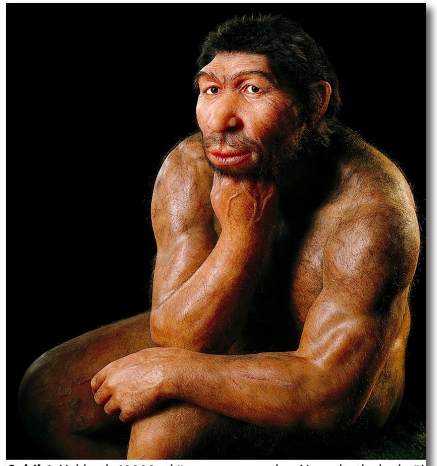
Sonuç olarak, beraberinde biyolojik ve etik açıdan pek çok tartışmayı başlatan bu çalışma önemli bir mihenk taşının aşılması olarak kabul edilebilir. İnsan kan hücrelerini, döllenebilen bir yumurta hücresine doğru geliştirmeyi hedeflemek üreme tıbbının geldiği "en üst" düzeyi yansıtmakta. Biyolojinin temelinde yer alan "yaşam" ve "üremek" felsefik açıdan da kayda değer konular; örneğin varoluş ve anlamı gibi düşünebilir. Kabaca böyle; ancak incelikle tartışmaya değer. KHB okuyucusunu biraz da biyolojinin ötesine taşımak istersem, hâli hazırda etik yönleriyle yeni tartışmalar açan (örneğin eşcinsel çiftlerin anne-baba olabilmeleri) bu konu, bir anlamda "ölümsüzlüğü" akla getirdiğinden başlıkta kullandığım ünlü Guns N Roses müzik grubunun "**Sweet Child O'mine**" şarkısının sözlerinde yer alan "**Şimdi nereye gidiyoruz?**" sorusunu gerçekten zorluyor. Nereye mi gidiyoruz? Üreme ile ilgili bu ve benzer etkili çalışmaların sonuçlarını okuduğumda aklıma hep şu geliyor: İnsan bir gün Mars'ta kolonize olabilecek ve laboratuvarda yapay üremenin başarılı şekilde yapılabilmesi bu kolonizasyonun başarısı için gerekli. İkonik David Bowie'nin ünlü "**Is There Life on Mars**" şarkısındaki sorunun yanıtını henüz bilmiyoruz ancak sanıyorum yakında olacak…

Doku Mühendisliği

Burak Derkuş

"Neanderoid" Kök Hücrelerden "Neandertalize" Beyin Organoidleri Üretiliyor!

Geçtiğimiz aylarda University California San Diego (UCSD) tarafından büyük tartışmalara yol açan bir çalışmanın başlatıldığı, **Science** dergisi'nde yayımlanan kısa bir rapor ile duyuruldu [Cohen J. Science 360: 1284, 2018]. Bu çalışmada **Dr. Alysson Muotri** ve ekibi 40.000 yıl öncesine kadar Avrupa'da, Orta ve Kuzey Asya'da yaşamış olan arkaik Sapiens insan türü olan Neandertaller'in beyin anatomisini, fizyolojisini ve özelleşmiş doku bölgelerini incelemek ve insan beyniyle farklılıklarını ortaya koymak için Neandertalize beyin organoidleri geliştirdiler. Çalışmanın ayrıntısına girmeden önce Neandertal ve organoidler hakkında kısaca bilgi vermek, konuyu daha iyi anlamak için yerinde olacaktır. Modern insana kıyasla Neandertal daha kısa boylu, bacakları kısa ve vücudun üstü büyük olan, daha güçlü ve dayanıklı canlılardı (***Şekil 1***). Soyları 28.000 yıl önce tükenmiş olan Neandertallerin ismi ilk kalıntılarının bulunduğu Almanya'nın Düsseldorf kenti civarındaki Neander vadisinden gelmekte. Diğer pek çok farklı anatomik yapının yanı sıra Neandertallerin geniş kafatası, farklı ve ileri düzeyde enerji tüketen bir beyninin yanı sıra kartal pençesinden kolyeler yapmak gibi sanatsal etkinliklerde bulunmaları da göz önünde bulundurulduğunda modern insanlar kadar zeki olabileceği ortaya atılan iddialardan. Bu evrimsel süreci aydınlatmak için ağustos ayında bilim dünyasında geniş yankı uyandıran bir olay, Sibirya'daki Denisova mağarasında anne tarafı Neandertal, baba tarafı Denisova olan ve 90.000 yıl önce yaşamış bir dişi insan melezi **Denny**'e ait kemik kalıntılarının bulunmasıydı. Max Planck Üniversitesi Evrimsel Antropoloji Enstitüsü'nden **Viviane Slon ve ark**. tarafından yapılan buluşun, birbirinden 390.000 yıl önce ayrılan iki hominid grubunun çiftleştiğine yönelik ilk bulguları **Nature'**da yayınlandı [Slon ve ark. Nature 561: 113-116, 2018]. Bu bulguların, evrimsel biyolojinin henüz aydınlatılamayan yönlerine genomiks, transkriptomiks ve proteomiks gibi teknolojileri de yanına alarak ışık tutacağı beklenmekte.

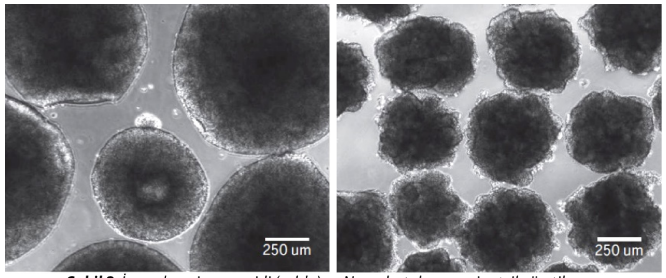


***Şekil 1**. Yaklaşık 40000 yıl önce yaşamış olan Neanderthal erkeği.*

Elbette California Üniversitesi San Diego'dan Dr. Muotri ve ekibinin Neanderoid'leri üretmek istemelerinin teme amacı, söz konusu ilkel insanlarla modern insan beyni arasındaki farklılıkları anlayabilmek ve insan evrimine ışık tutmaktı. Bunun için in vitro hücre kültürü teknolojilerinden en güncel olan organoid teknolojisini kullanmayı seçmeleri doğaldı. Organoidler, pluripotent ya da primer hücrelerin kullanımıyla in vitro ortamda üç boyutlu olarak elde edilen, hücrelerin kendiliğinden organize olarak (self-organisation, self-patterning) bir ya da birden fazla doku parçasını içeren minyatür ve gerçekçi mikro-anatomik organ modelleri olarak tanımlanabilir. Sasai ve ark. 2005 yılında temelini atıp 2008 yılında geliştirdikleri "hızlı yığışmayla embronumsu cisimlerin (embryoid body, EB) serumsuz ortamda yüzen kültürü" tekniği [Watanabe ve ark. Nat Neurosci 8:288-296, 2005; Eiraku ve ark. Cell Stem Cell 3:519-532, 2008], organoid teknolojisinin gelişmesine öncülük etti. Bu teknik özetle pluripotent kök hücrelerin hücresel yapışmanın minimize edildiği özel plakalarda kültür edilerek (1) EB'lerin oluşturulması; (2) nörojenik indüksiyonun uygulanmasıyla nöro-ektoderm yapılarının meydana getirilmesi; (3) ektodermal uzantıların ve daha kompleks beyin dokularının meydana gelebilmesi için söz konusu yapıların Matrigel gibi destekleyici bir hücre dışı matriks (ECM) içerisine gömülmesi ve son olarak (4) ileri nörojenik olgunlaşma için biyoreaktör içerisinde aylar süren inkübasyon işlemlerinden oluşmaktadır. Bu tekniğin kullanımıyla günümüze değin pek çok farklı beyin organoidi geliştirilebildi.
Özellikle pluripotent kök hücre kaynaklı bu organoidlerin kullanımı ile bilim insanları tür-spesifik farklılıkları inceleyebilmek için bazı çalışmalara imza attı. Daha önce çeşitli nörobiyoloji ve gelişimsel biyoloji grupları tarafından hücre kültürü çalışmalarında, insan ve insan dışı primat hücre kültürleri karşılaştırıldığında insan kortikal nöronlarının daha fazla sayıda ve çeşitlilikte olduğu ve değişen yoğunlukta dendritik dallara sahip farklı nöron biçimlerinin gözlendiği rapor edilmişti [Bystron ve ark., Nat Neurosci 9:880-886, 2006]. Ayrıca korteksteki nörogenezin temel mekanizmalarının memeliler arasında iyi korunduğu bilinmesine rağmen nöroepitel kaynaklı erken progenitörlerin çoğalma süresi ve bunlardan nöronların oluşum süreçlerinde farklar olduğu bilinse de bunun sebebi halen bilinmemekte [Rakic, Trends Neurosci 18:383-388, 1995].
In vitro modellerden en gelişmişi olan organoidlerin bu tür nöro-gelişimsel, evrimsel ve biyolojik süreçlere ışık tutacağı düşünülmekte. Bu doğrultuda yapılan bir çalışmada Otani ve ark. insan ve üç insan-dışı primat için pluripotent kök hücre türevli beyin organoidleri geliştirerek türler arasındaki farklılıkları incelemişler [Otani ve ark. Cell Stem Cell 18: 467-80, 2016]; insan, makak ve şempanzenin kortikal organoidlerinin karşılaştırıldığı bu çalışmada araştırmacılar, çok daha büyük beyne sahip olan insanda nöroprogenitör hücre çoğalmasının makaklara oranlara daha uzun sürdüğünü görmüşler. Bu süre insanlarda 30 gün iken makaklarda 15 gün olarak bulunmuş. Öte yandan özelleşmiş nöron oluşumu zamanlamasının türe özgü çevreden etkilenmediği de gözlemlenen diğer bir olgu olarak ortaya çıkmış durumda.

Sonunda bilim insanları insan-dışı primatların yanı sıra ilkel insanla modern insanın beyin fizyoloji/anatomisi arasındaki farkları incelemek amacıyla genom manipülasyon tekniği olan Crispr/Cas9 tekniğini kullanarak antik Neandertal DNA'sını taklit ederek Neandertal DNA'sını içeren kök hücreler elde etmeyi başardı. Neandertal organoidlerin elde edilmesinde erken sinir gelişimi evresinde yüksek düzeyde ifadelenen; otizm ve şizofreni gibi nöropsikiyatrik olgularla yakından ilişkili olan NOVA1 geni hedef alındı. NOVA1 geni insan ve Neandertallerde birbirine oldukça yakın olmakla birlikte yalnızca bir DNA baz çiftinde farklılık içermekte. Muotri ve ekibinin izlediği yol ise modern insanın DNA'sındaki bu tek nükleotid polimorfizminin (SNP) Crispr/Cas9 tekniği ile mutasyona uğratılarak Neandertal DNA'sında bulunan baz çiftine dönüştürülmesi. Halihazırda UCSD'de Dr. Muotri liderliğinde süren çalışma kapsamında elde edilen Neandertalize beyin organoidleriyle aynı koşullarda elde edilen modern insan beyni organoidleri morfolojik açıdan birbirinden oldukça farklı gözükmekte. Görece daha düzgün hatlara sahip olan insan organoidlerinden farklı olarak Neandertalize organoidler grup tarafından "popcorn" (patlamış mısır)'a benzetilmektedir (***Şekil 2***). Grup bu organoidleri

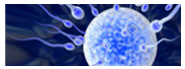
"Neanderoid" olarak tanımlamış olsa da bu terim aslında bir beyin organoidinden ziyade daha karmaşık ve çoklu organoid sistemi için daha uygun olabilir. Dr. Muotri ve ekibi ayrıca Neandertalize organoidlerde nöron göçlerinin insan organoidlerine oranla daha hızlı olduğuna dikkat çekerek bu farklılığın sebebini henüz bilmemekle birlikte popcorn morfolojisi ile ilgili olabileceğine vurgu yapmakta. Neandertalize organoidlerin bir başka farklılığıysa insan organoidlerine göre daha az sinaps kurabilmesi. Muotri ve ekibinin bundan sonraki hedefleriyse geliştirdikleri organoidlerde salınan elektrik sinyallerini ölçebilmek, yengeç benzeri robotlara bu organoidleri entegre ederek organoidlere robotları hareket ettirme yeteneği kazandırmak ve nihai olarak robot teknolojisine elektronik bir beyinden ziyade biyolojik bir beyin sağlamak. Gelişmeleri hep birlikte izleyeceğiz.



***Şekil 2**. İnsan beyni organoidi (solda) ve Neandertal gen varyantı ile üretilen "Neanderoid" (sağda) [Cohen J. Science 360: 1284, 2018]*

Üreme Hücreleri

Sinan Özkavukcu



Azoospermi Tedavisinde Sürüm 2.0: Kök Hücreden Gamet Üretimine Adım Adım…

Dünya Sağlık Örgütü verilerine göre 60 yaşın altındaki bireylerde **kısırlık** en önde gelen sağlık sorunları arasında beşinci sırada yer almakta [WHO, 2011]. Kısırlık, tüm çiftlerin %10'unda görülmekte; bu hastaların yaklaşık yarısında erkeğe bağlı nedenler ön planda olmakta ve bu tanının en ağır formunu da **azoospermi** denilen durum oluşturmakta. Ejakülatın santrifüj sonrası incelenen çökeltisinde bile hiç spermatozoonun bulunmaması olarak özetlenen bu durumun bilinen tek tedavi yöntemi - aynı zamanda tanının da bir tamamlayıcısı - **testiküler sperm ekstraksiyonu (TESE)** işlemi. Maalesef bu hastaların yarıya yakınında cerrahi girişime rağmen testislerden de spermatozoon elde etmek mümkün olmamakta. Bu çiftler, kendi genetik miraslarını taşıyan bir çocuk sahibi olma umutlarını, ilerlemekte olan kök hücre çalışmalarına bağlamış durumdalar. Daha doğru bir ifadeyle; bu durumdaki erkeklerin kendi kök hücrelerinden gamet hücreleri geliştirilebilirse tedavi adına büyük bir umut ortaya çıkabilir.

Konuyla ilgili yakın zamanda yapılan çarpıcı bir anket çalışması, bu durumda olan çiftlerin kök hücre tedavilerini kabul edip etmeyeceklerini sorgulamış. TESE uygulanmış bine yakın hastadan alınan veriler, çiftlerin, ileride -mümkün olursa- kök hücre kaynaklı yapay gametleriyle çocuk sahibi olmayı %89 gibi çarpıcı bir oranda kabul edebileceklerini göstermiş. Ancak çiftler, bu işlemin en endişe veren kısmının doğacak çocukların "sağlık açısından güvenliği" olduğunu vurgulamış durumda [Hendriks ve ark, Hum Reprod 31: 1738-1748, 2016].

Çiftlerin tamamen çaresiz kaldığı gamet/gonad yetersizliği durumlarında kök hücre ile tedavi, gelecek vadeden bir seçenek olarak bizlere göz kırpmaktadır. Bu konuda yapılmış hayvan deneylerinde ilk canlı doğum, 2006 yılında embriyonik kök hücrelerden erkek gametlerinin geliştirilmesi ve kullanılmasıyla elde edilmiştir [Nayernia ve ark, Dev Cell 11:125-32, 2006]. Geçtiğimiz birkaç yıl içerisinde ortaya çıkan gelişmeler pluripotent kök hücreler (PKH)'den germ hücre öncüllerinin verimli şekilde elde edilebileceğini göstermiş durumda. Tüm bu gelişmelere rağmen insanda, spermatogonyal kök hücrelerin ve haploid spermatidlerin in vitro olarak oluşturulmasında kat edilmesi gereken uzun bir yol bulunmaktar. Easley ve ark. insanda PKH'den spermatogonyum benzeri hücreleri (SBH) indüklemeyi başardıkları bir protokol ortaya koymuş ve bu protokolde hayvan kaynaklı serum, kültür ürünleri ve besleyici kültür ortamı kullandıklarını yöntemleri açıklamışlar [Easley ve ark, Cell Rep 2:440-6, 2012].

Gelecekte bir tedavi seçeneği olmaya aday bu yaklaşımlar belki de indüklenmiş pluripotent kök hücrelerin (iPKH) kullanılmasıyla spermatogenezin in vitro ya da in vivo sürdürülebilmesine imkân tanıyabilir. Yukarda sözü edilen hasta grubunun kendi genetik mirasına sahip bir çocuk sahibi olması, bu tedavilerin rutin klinik uygulamalara girmesine bağlı. Ancak hayvan ürünlerinin bu protokollerde bulunması, gen ifade biçimlerinde ne gibi değişikliklere yol açtığı ve insanda tedavi şemalarına bu protokollerin nasıl uyarlanacağı konusunda endişeler ortaya çıkarmakta. Yakın zamanda yayınlanan bir araştırma besleyici ko-kültür ortamları, serum ve hayvan ürünleri kullanılmadan da insan PKH'den, SBH'nin yüksek oranda indüklenebildiğini göstermiş ve tedaviye giden yolda bir adım daha atmıştır. Çin ve ABD'li araştırmacıların, **Stem Cell Report**s'da geçtiğimiz şubat ayında yayınladıkları ortak raporda PKH'den türetilen SBH'de germ hücreye özgü gen ifadesinin, kontrol olarak alınan in vivo kaynaklı CD90$^+$ spermatogonyal kök hücrelere oranlara, anlamlı derecede arttığı gösterilmiş ve başarılı bir in vitro model ortaya konmuştur [Zhao ve ark, Stem Cell Rep 10: 509-523, 2018]. Araştırmacılar kültürde PKH'deki apopitozu uyardığı ve verimi azalttığı gerekçesiyle 2-mekaptoetanol yerine germ hücre genlerinin ifadesini uyaran ve SKH'nin sağ kalımını artıran C vitamini ilavesinin canlılığı artırdığını ifade etmekte. Ayrıca besleyici hücrelerle ko-kültür yerine kullandıkları jelatinin başarılı şekilde PLZF$^+$ SBH'yi uyardığını ifade etmekte. Bu, hedef hücrelerin eldesi için bir besleyici kültür ortamına gerek duyulmaması, farklı hücrelerin birbirine karışmaması açısından önemlidir. Sığır serum albümini (BSA) ise, %0,2-3 oranında hayvan ürünü içermeyen serum ile değiştirilmiş ve benzer oranda PLZF$^+$ SBH elde edilebildiği izlenmiş. Çalışmada kültüre edilen hücrelerin gen ifadesi zaman içinde değerlendirildiğinde, erken primordiyal germ hücresi (PGH) belirteci olan BLIMP1 ifadesinin indüksiyonun 5-9. günlerinde zirve yaptığı, PGH'ler göç ettikten sonra oluşan gonositlerde anahtar regülatör genler olan *MVH*, *DAZL*, *NANOS2*, *NANOS3* ve *PIWIL4*'ün 12 ila 25'inci günlerde ifade edildiği izlenmiş. İlginç bir bulgu olarak *TNP1* ifadesinin de 5-25. günler arasında ifade bulması, haploid hücre oluşumunun bu erken dönemde başladığı şeklinde yorumlanabilir ve mayotik spermatositlerle spermatidlerin erken aşamalarından itibaren kültürde bulunması anlamına gelebilir. Sınıflandırma ve farklanma açısından diğer bir ilginç bulgu da BLIMP1$^+$ hücrelerin PLZF ifade etmeyişidir ki, bu PLZF$^+$ hücrelerin PGH olmadıkları anlamında yorumlanmıştır. Tersine, PLZF$^+$ hücreler 12-15. günlerde MHV ve DAZL ile ve spermatogonyum belirteçleri olan GPR125 ve CD90 ile ortak ifade paterni göstermekte; böylece PLZF$^+$ hücrelerin SBH'ler olduğu ileri sürülmekte.

Tüm bu belirteçler uzun yıllardır çalışılmakta ancak mayozun indüklenmesi ve bir sonraki aşama olan haploid hücre oluşumuna geçişteki verim insanda yeterli düzeyde olmamaktadır. Yazarlar bu çalışmalarında özellikle haploid hücre oluşumunu gösterebilmek adına homolog kromozomların segregasyonunu SYCP3 ve CENPA antikorlarıyla göstermişler. İndüksiyonun 12. gününde akım sitometrisiyle %5'den daha az oranda haploid hücre embriyonik kök hücre farklanmasında tespit edilmiş, bu hücreler ayrıştırıldıktan sonra ACR ve PRM1 ile işaretlenerek ve FISH yöntemiyle doğrulanarak haploidi kanıtlanmış durumda.

En başta sorduğumuz sorunun yanıtını bulmak için aynı çalışmada, azoospermi hastalarından iPKH üretilip tanımlaması yapılmış ve gelecekte yapay gamet üretme potansiyeli üzerinde durulmuş. Bu hücreler normal kök hücre dinamiklerini göstermiş, yüksek alkalen fosfataz etkinliği ve plüripotensi belirteçlerini ifade etmişler. Normal karyotipe sahip olan bu hücreler deney hayvanlarında teratoma oluşturmuş. Bu veriler azoospermi nedeniyle sperm üretimini sağlayamayan ve çeşitli gen mutasyonlarına sahip bireylerde de iPKH hücrelerinin kullanılabileceğini göstermekte. Ancak Sertoli-Only sendromu olan hastalardan alınan ve indüklenen hücrelerde çok az sayıda PLZF$^+$ hücrenin ortaya çıkması ve sadece birkaç adet haploid hücre görünmesi, Y kromozomu *AZFc* mutasyonunda ise sadece haploid hücre sayısında anlamlı azalma ortaya çıkması tedavi protokolleri önünde bir engel oluşturacak gibi görünmekte. Bu durum azoospermi nedeniyle kök hücre tedavilerine başvuracak hastalarda germ hücresi üretiminin henüz istenen verimde olmadığını göstermekte. CRISPR/Cas9 gibi gen değiştirme yöntemleriyle mutasyonların iyileştirilmesi germ hücresinin farklanmasında anahtar rol üstlenen faktörleri geri kazandırabilir. Tüm bu teknik planlamanın hayvan kaynaklı kültür ortamlarından vaz geçilerek yapılabilirliğinin gösterilmesi önemli. Azoospermide adım adım yaklaşılmakta olan kök hücre tedavisinin kliniğe yansıması için kanıta dayalı daha fazla uygulamanın protokol halinde sunulmasına gerek olduğu açık.

Hematoloji-Onkoloji

Nahide Konuk

Kronik Graft Versus Host Hastalığı

KHB'nin 27. sayısında GVHH'nın temel özellikleri ve akut GVHH ele almıştık. Yazının 2. Bölümünde kez kronik GVHH hakkında bilinenler yer alıyor.

KRONİK GVHH (kGVHH)

Vericinin T lenfositlerin alıcının dokularında immün reaksiyon aracılığıyla geçici ya da kalıcı bozukluklar oluşturmasıdır. Allo-HKHN'den yaklaşık 100 gün sonra başlar. Süre kriteri her zaman doğru değildir. Daha erken olabilir, aGVHH ile beraber de başlayabilir. Allo-HKHN yapılan kişilerde %20-%80 civarında görülür. Hastalarda (alıcıda) immün sistemin kontrolü bozulmuştur (disregülasyon); immün yetmezlik ve otoimmün hemolitik anemi, otoimmün trombositopeni gibi otoimmün reaksiyonlar gelişir. Tıpkı sistemik lupus, skleroderma, romatoid artrit gibi kollajen vasküler hastalıklarına benzer belirtiler verir. İlgili dokular, normal hücre yapısını yitirir, fibroblast/kollagen artışıyla fibrozis gelişir. Tutulan organın doku işlevleri ortadan kalkar.

Klinik Bulgular

kGVHH bölgesel veya yaygın klinik bulgularla seyreden uzun bir süreçtir. Kişinin yaşam konforunu ileri düzeyde bozar. Deri ve mukozalar (dudaklar, ağız içi), endokrin bezler, solunum sistemi, gastrointestinal sistem, eklemler, genital ve üriner sistem, göz gibi neredeyse tüm dokuları tutar. Giderek alıcının normal dokularının yerini miyofibroblastların hakimiyetindeki fibroelastik bağ dokusu (tamir dokusu, nedbe dokusu) alır.

Deri: En sık belirti, deri lezyonlardır; bölgesel veya yaygın renk değişiklikleri, (hipo/hiperpigmentasyon), likenleşme (deriden kabarık minik sertlikler), yaralar, deride kabalaşma, kuruma, sertleşme gibi sorunlar oluşur. Fibrozis arttıkça deri gerginleşir, normal görünümünü kaybeder. Bazen, hasta zırh giymiş gibi sert, gergin bir hâle gelir. Saç ve kaşlarda dökülme, tırnaklarda şekil bozuklukları görülebilir.

Mukozalar: Kuruluk başlıca belirtidir. Salgı bezleri fibrozis nedeniyle işlevini kaybettiği için ağızda, gözde, vajinada kuruluk, kaşıntı, kanamalar olabilir, Ağız içinde, dudaklarda yaralar, çiğnemede zorluk olur. Gözde kuruluk, kaşıntı, keratit, üveit, konjuktivit gibi görme kaybına kadar giden sorunlar gelişir. Yemek borusunda ülserler, daralma, yutma zorluğu ve ağrı olabilir. Bağırsaklarda emilim bozukluğu sonucu kronik ishal olur. Fibröz doku nedeniyle bağırsak darlığı, hatta tıkanma olabilir.

Karaciğer, Akciğer: Akciğer ve karaciğer damarları daralır. Safra yolarının daralmasıyla sarılık gelişir. Akciğerlerdeki hava yolları daralarak solunum güçlüğü yaratır. Peritonda (karın zarı) sıvı toplanabilir.

Terimler Sözlüğü

Graft	: Verici
Versus	: Karşı
Host	: Alıcı (konakçı)
Graft versus host	: Verici alıcıya karşı
Allojeneik	: Bir başka kişiden yapılan doku ve hücre nakli
HA	: Doku antijeni
GVL	: Vericinin alıcıda kanser hücrelerinin savaşması
Allo-HKHN	: Bir kişiye başka bir kişiden hematopoetik kök hücre nakli
APC	: Antijen sunan hücre
MHC	: Temel doku uyumluluğu
NK	: Doğal öldürücü hücre

İskelet Sistemi: Giderek artan fibroelastik bağ dokusu nedeniyle kişinin eklem hareketleri kısıtlanır. Hasta tamamen hareketsiz hâle gelebilir. Kaslar ve tendonlar giderek sertleşir, kısalabilir, kol, bacak ve eklemlerde ileri düzeyde şekil bozukluğu oluşabilir.

Kemik İliği: Hematopoez bozulur, kemik iliğinin yerini fibroblastlar ve bağ dokusu kaplar, kan değerleri düşer.

Endokrin Organlar: Pankreasta işlev bozukluğuna bağlı diyabet, bazı kişilerde de ovaryum/testis yetersizliği nedeniyle kısırlık ve cinsel yakınmalar ortaya çıkar.

kGVHH'in Tanı ve Tedavisi

Genellikle, hastanın fizik muayenesi ve doku biyopsisi ile konulur. İmmün sistemi baskılayıcı ilaçlar, fotoferez, monoklonal antikorlar, mezenkimal kök hücre infüzyonu gibi yöntemlerle immün reaksiyonları durdurma veya yavaşlatma seçenekleri vardır. Tedaviye yanıt, her zaman başarılı değildir. Kalıcı organ/doku hasarıyla veya ölümle sonlanabilir.

MKH Nakilleri: ***GVHH'de yeni sayılabilecek bir tedavi umududur.*** MKH yetişkin tip, multipotent stroma hücrelerdir. Deri, kas, yağ hücreleri, kemik iliği stroması, dişeti ve dişeti bağları, kordon dokusu ve kordon kanı, amniyon sıvısı, plasenta, akciğer, karaciğer, vena safena toplar damarı, eklem sinoviyası gibi hemen bütün vücut dokularında bulunur. Kendini yenileme ve çeşitli hücrelere farklılaşma/değişebilme (diferansiyasyon) özelliği yüksektir. Osteoblast, kondrosit, adipositleri oluşturur. Yani, kemik ve kıkırdak doku oluşumunu sağlar. Ayrıca, tendonlar, kas, yağ dokusu, kemik iliği gibi dokulara dönüşebilir. Laboratuvar çalışmaları, MKH'nin sinir dokusu benzeri hücrelere, karaciğerin hepatositlerine ve pankreas adacık hücrelerine de dönüşebildiğini göstermiştir.

MKH'nin yüksek farklılaşma yeteneği araştırmacıların dikkatini çekmiştir. Son zamanlarda klinik ve preklinik çalışmalarda MKH'nin hem immünolojik hem de non-immünolojik hastalıklarda, büyük tedavi potansiyeli olduğu öngörülmektedir. Birçok hastalığın tedavisindeki yeri araştırılmaktadır. Bu tedavi potansiyeli MKH'nin birkaç özelliğine dayanır;

- Çeşitli hücrelere değişebilme
- Hücrelerin yaşama ve çoğalmaları için temel faktörleri salgılama
- İmmün yanıtı ayarlama (azaltma-artırma)
- Tam olarak hasarlı bölgeleri hedefleyip, tamir için oraya göçebilme.

Dolayısıyla hem hematolojik hastalığı olanlar hem de GVHH'li hastalarda iyi sonuçlar verdiği gösterilmiştir. MKH artık kalp-damar hastalıkları, nörolojik hastalıklar (Parkinson, Alzheimer gibi), kronik inflamasyonlar, otoimmün hastalıklar (sistemik lupus, romatoid artrit), yara iyileşmesi, musküler atrofi, multiple skleroz, kronik yaralar, karaciğer, akciğer ve böbrek hastalıkları, diyabet, kemik /kıkırdak hastalıkları gibi çok geniş hasta grupları için umut vaat etmektedir. Bunlara ilişkin, 2017 yılı dikkate alındığında, 680 tane klinik çalışma mevcuttur, bu sayı giderek hızla artmaktadır. Bu çalışmaların bir kısmı tamamlanmış, bir kısmı hasta alımına devam etmektedir.

MKH'ye dayalı tedavilerin zayıf noktası veya çözülmesi gereken sorunlar;

- Vericilerin heterojen olması
- Ex vivo MKH ekspansiyonu
- MKH'nin immünojenitesi
- Kriyoprezervasyon gibi konulardır.

Bu nedenle, MKH'nin klinikte kullanımı kesin biçimde tanımlanmalıdır. Aksi takdirde, her doku hasarı ve her immünolojik hastalık, MKH ile tedavi edilebilir demek, mümkün olmayacaktır.
Allo-HKHN, özellikle akut lösemilerde, şifa şansı (ort. %50) vadeden bir uygulama olmasına karşın en önemli olumsuz yanı hastalığın tekrarlaması ve ağır GVHH gelişimidir. Ancak, GVHH, anti-lösemik/anti lenfoma etkisini de beraberinde getirir, bu açıdan, bir anlamda arzu edilen bir yan etkidir. GVHH geçirmeyenlerde, esas hastalık (lösemi/lenfoma/kanser gibi) nüksü yüksek orandadır. MKH, GVHH'da immün yanıtı ayarlayabilme özelliğiyle bu konuda bir umut kapısı açmıştır.

Kök Hücre Biyolojisi

Buse Türkdoğan

Embriyonik Gelişimde Babanın Farkı!

"***Babanın yetersiz beslenmesi vücut tarafından algılanıp sonuçları çocuklarına da geçebilir. mi?***"
Yapılan birçok çalışmada bu düşünceyi destekleyen önemli kanıtlar bulunmuş durumda. Bugün yapılmış olan iki önemli çalışma sonucunda bunun nasıl gerçekleştiği hakkında bilgi sahibi olmaktayız. Spermler erkek üreme kanallarından ve organlarından geçerken epigenetik bilgilere sahip bir kargoyu da beraberinde taşıyarak bu bilginin gelecek nesillere aktarılmasını sağlamakta. Bu da babanın tüm yaşamı boyunca sahip olduğu beslenme ve çevresel faktörlerin sperm aracılığıyla aktarılarak embriyonun gelişimini de etkilemesi anlamına gelmekte.

Her yıl 76,000 çocuk yardımlı üreme yöntemleriyle dünyaya gelmekte. IVF, yani halk arasında bilinen adıyla **tüp bebek yöntemi** kısırlıkta en fazla başvurulan tedavi yollarından birisi. Bu yöntemde sperm ve yumurta hücreleri laboratuvar ortamında döllenerek oluşan embriyo annenin uterusuna yerleştiriliyor. IVF'e birden farklı nedenlerden dolayı başvurulmakta; bu nedenlerden birisi de erkekteki kısırlık. Örneğin hareket kabiliyetini yitirmiş olan spermler operasyon yardımıyla testislerden veya epididimisten alınarak IVF yöntemi ile döllenmekte. Doğal koşullarda sperm testislerde üretildikten sonraki iki hafta süresince epididimis'te yolculuk ederek olgunlaşmakta ve hareket yeteneği kazanıp vas deferens'te yumurtayı dölleyecek zamana kadar depo edilmekte. Oysa IVF'te testis veya epididi-

mis'ten alınan spermler doğrudan yumurtaya bir enjektör yardımıyla enjekte ediliyor. Spermin nereden alındığına bakılmaksızın "sağlıklı bebekler" dünyaya gelmesini sağlayan ve uzun yıllardır uygulanmakta olan "başarılı" bir girişim. Ancak sperm yalnızca genleri iletmiyor. Yaşam boyunca gen yapımız (nükleotid dizimiz) hiçbir değişikliğe uğramadan kendilerini korumakta ve sonraki nesillere aktarılmakta. Oysa gen ifadesi değişiklik göstermekte. Pekâlâ, bu nasıl ve ne zaman meydana gelmekte?. Bu mekanizmayı açıklayan bilim dalı ise epigenetik. Epigenetik, gen yapısı aynı olan eş yumurta ikizlerinin bile çevresel koşullardan dolayı değişen gen ifadesini anlamamıza yardımcı olmakta. Örneğin beslenme ve stres koşulları gen ifadesini değiştirerek bazı genlerinin ifadesini artırarak bazılarının azalmasına neden olmakta. Küçük RNA'lar epigenetik bilgilerin embriyoya aktarılmasını sağlayan en önemli taşıyıcılardan birisi konumunda. Bu taşıyıcılar genetik bilgileri gizleyerek embriyoda bazı gen ifadelerinin azalmasına neden olmakta ve bu ise fenotipine etki etmekte.

Epigenetik elemanların embriyoya geçmesi babanın davranışlarının da çocuğuna miras bırakmasına neden olmakta. Örneğin, yetersiz beslenen bir erkek fare çocuğuna kötü bir metabolizma aktarırken stres altında gelişen bir erkek fareyse çocuğuna yaşadığı travmatik olaydan kalan davranışlarını iletmekte. **Dr. Upasna Sharma** ve **Dr. Colin Conine** Massachusetts Üniversitesi Tıp Fakültesi Biyokimya alanında profesör olan **Dr. Oliver Rando** ile birlikte yaptıkları bu konudaki araştırmalarla 2016 yılında önemli sonuçlara ulaşmışlar [Sharma ve ark, Science 351: 391-396, 2016]. Bu çalışmalarda aynı genetik bilgiye sahip olan olgunlaşmamış testiküler spermlerle olgunlaşmış spermlerin farklı epigenetik bilgiye sahip olduğunu bulmuşlar. Bu epigenetik bilgilerin küçük RNA'larla testis sonrasındaki olgunlaşma esnasında sperme kazandırıldığı düşünülmekte; ancak bu bilginin sperme nasıl taşındığı bilinmemekte. Bu soruya yanıt aramak için araştırma ekibi iki yeni çalışma gerçekleştirmiş. Bu çalışmalarda fare sperminin testislerden epididimise yolculuğu esnasında sahip olduğu küçük RNA'ların dağılımına bakmak için farklı yaşlardaki farelerin testislerinden, epididimisin baş ve kuyruk bölümlerinden sperm izole edip küçük RNA dağılımlarını incelemişler. Sonuçta şaşırtıcı bir şekilde bazı küçük RNA çeşitlerinin testislerden epididimise geçerken kaybolduğunu ve epididimisin kuyruk kısmına geldiğindeyse babanın fiziksel özelliklerini taşıyan epigenetik bilgilerin tekrar kazanıldığını görmüşler [Sharma ve ark, Devolopmental Cell 46:481-494, 2018].Bu olayda epididimisin katkısı olduğunu kanıtlamak için kimyasal belirteçler kullanılarak küçük RNA'ların epididimisteki göçüne bakılmış ve spermin küçük RNA'ları edindiği tek olası bölgenin epididimisin epitel hücreleri olduğu ortaya çıkmış. Bu sayede sperm dışındaki başka hücreler babanın epigenetik özelliklerini sonraki kuşaklara aktarmasına yardımcı olmakta. Bu gözlem sonucunda epididimis hücrelerinden çıkan RNA'ların veziküller aracılığıyla sperme taşındığı gözlemlenmiş durumda.

Bu çalışmalar sonucunda; spermin üreme kanalının farklı bölümlerinde aynı genetik bilgiye sahipken farklı epigenetik bilgiyi taşıdığı ortaya çıkmış durumda. Önemli soru "olgunlaşmamış spermler döllenen embriyolarda ne gibi farklar oluşmakta?" Dr. Conine ve ark. testislerden, epididimisin baş ve kuyruk bölümünden aldıkları spermleri izole etmiş ve mikroenjeksiyon yöntemiyle yumurtaya enjekte ettiklerinde her üç spermin de yumurtayı dölleyebildiğini gözlemlemiş [Conine ve ark, Devolepmental Cell 46: 470-480, 2018]. Testiküler ve epididimisin kuyruk bölümünden alınan spermle döllenen embriyolarda bir sorun gözlenmezken epididimisin baş bölümünden alınan spermde çoğu küçük RNA'ların yokluğundan dolayı döllenen embriyoda sorun görünmüş ve embriyo gelişememiş.

Pekâlâ; testiküler ve epididimal (kuyruk) spermlerde özgün olarak bulunan bu küçük RNA'lar embriyonun gelişip yavru oluşturması için gerekli mi? Bunu test etmek içinse kuyruğa özgü küçük RNA'ları baş bölgesi spermleriyle döllenmiş embriyoya enjekte etmişler. Bunun kuyruk spermiyle döllenmiş embriyolardan bir farkı olmamış ve taşıyıcı fare implantasyon sonrasında sağlıklı yavrular doğurmuş. Bu çalışmanın sonucunda epididimisin baş bölgesindeki spermlere ait hataların geri dönüşümü olabileceği ve epididimiste gerçekleşen olgunlaşma esnasında spermin olgunlaşmasını etkileyen bazı özelliklerini kaybedip daha sonra bunları geri kazandığı sonucuna varılmış. Bu araştırmayla elde edilen bilgilerin bazı erkek kısırlıklarına çözüm getirilebileceği ve epigenetik bilgilere başvurularak IVF gibi yardımlı üreme yönteminin daha da gelişebileceği düşünülmekte.

Bu çalışma akıllarda birçok soru işareti de bırakmış durumda. "***Sperm epididimiste neden böyle bir dönüşüm geçirmekte?***" "***Araştırma sonucunda oluşan yavruların yaşamsal faaliyetlerinde bir farklılıklar olacak mı?***" Bu soruların yanıtlarını Dr. Oliver Rando ve ekibinin yapacağı yeni araştırmalardan öğrenmeyi sabırsızlıkla bekliyoruz.

Baş tarafı 1. sayfada glutamata çevirmekte görev alan glutaminaz enzimini inhibe eden CB-839 bileşiğine kıyasla yolaklara etki edip durdurmaması ve kanserli hücrelerin ölüm-canlılık oranları karşılaştırıldığında daha avantajlı durumda. Yapılan testlerde V-9302 bileşiğinin doğrudan ACST2 proteinine ve ACST2 proteine bağlanan diğer maddelerin de taşınmasını engellediği görülürken, herhangi bir mutasyonundan etkilenmediği ve ATP varlığına da gerek duymadığı anlaşılmış. Özetle, hücreye taşınacak glutamin mekanizmasını hedefleyen bileşik, kanser hücresinin büyümesini ve çoğalmasını azaltırken, oksidatif hasarın ve hücre ölümünün artmasına neden olmakta. Bu çalışma, pozitron emisyon tomografi (PET) görüntülemesiyle izlenen kanser hücrelerin metabolizmasını hedefleyen "ezber bozan (*paradigm-shifting*)" terapilerin geliştirilmesine zemin hazırlamakta. Kanser tıbbı için uygulanabilir bir yaklaşımı temsil eden bu araştırma bulguları kansere çözüm olması açısından umut vadetmekte.

KONGRE, SEMPOZYUM ve KURSLAR

Translation of Stem Cells to the Clinic: Challanges and Opportunities
2-4 Aralık 2018 - Los Angeles, A.B.D.

Cancer Stem Cells. Impact on Treatment
11-15 Aralık 2018 - Tyrol, Avusturya

Cellular Plasticity: Reprogramming, Regeneration and Metaplasia
27-31 Ocak 2019 - Keystone, Colorado, A.B.D.

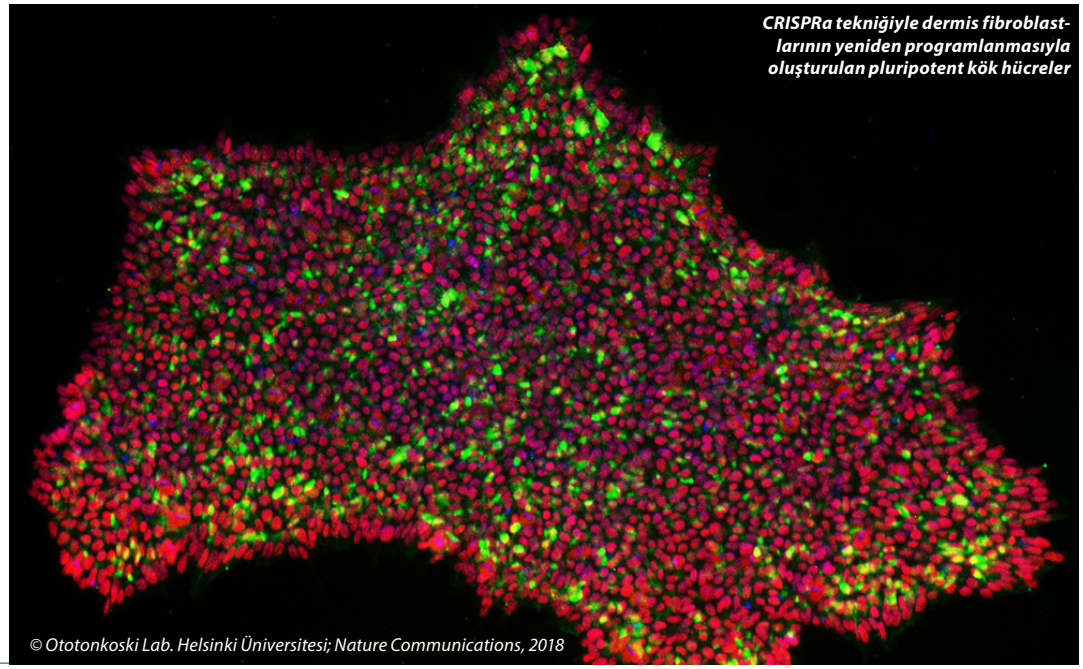
ISSCR Stem Cells & Organoids in Development & Disease
20-22 Şubat 2019 - Amsterdam, Hollanda

Kök Hücre E-Bülteni **Sayı: 28 (Kasım-Aralık 2018)**
İki ayda bir yayınlanır. *www.kokhucrebulteni.com*
Yayınlananların sorumluluğu yazarlarına aittir.

Editör: Prof.Dr. Alp Can (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

Bu sayıya katkıda bulunanlar; *(yazıların geliş sırasına göre)*
Prof.Dr. Nahide Konuk (Yaşam Bankası, FamiCord Group, Ankara)
Dr. Öğrt. Üyesi Burak Derkuş (Osmangazi Üniversitesi, Biyomedikal Mühendisliği, Eskişehir)
Prof. Dr. Çiler Çelik Özenci (Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)
Betül Tire (İzmir Yüksek Teknoloji Üniversitesi, Moleküler Biyoloji ve Genetik Bölümü)
Buse Türkdoğan (Orta Doğu Teknik Üniversitesi, Biyoloji Bölümü)
Doç.Dr. Sinan Özkavukcu (Ankara Üniversitesi Tıp Fakültesi, Histoloji ve Embriyoloji AD.)

AYIN FOTOĞRAFI



CRISPRa tekniğiyle dermis fibroblastlarının yeniden programlanmasıyla oluşturulan pluripotent kök hücreler

© Ototonkoski Lab. Helsinki Üniversitesi; Nature Communications, 2018